

EL SISTEMA GLUTAMATÉRGICO COMO UNA NUEVA DIANA PARA FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS MÁS EFICACES

Carlos María BARATTI ^{*,1}, Mariano Martín BOCCIA ², Mariano Guillermo BLAKE ² & María del Carmen KRAWCZYK ³

¹ Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica. * E-mail: cbaratti@fibertel.com.ar

² Cátedra de Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica UBA y Carrera del Investigador CONICET

³ Becaria Doctoral CONICET.

Resumen	26
Summary	27
Introducción	27
Reformulación de la hipótesis monoaminérgica de los trastornos de los estados de ánimo	28
Depresión, antidepresivos y necesidad de antidepresivos más seguros y eficaces	28
El ácido glutámico y los trastornos depresivos.	29
La ketamina: un anestésico general y potencial droga de abuso con propiedades antidepresivas	31
Mecanismo (s) de acción de la ketamina como antidepresivo	32
Alcances y limitaciones de la ketamina como ADP	34
Conclusiones	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

RESUMEN

La hipótesis monoaminérgica de los trastornos de los estados de ánimo (depresión mayor y depresión bipolar) proponía que éstos podrían ser la consecuencia de un déficit funcional, o de un desbalance, de las aminas biógenas noradrenalina, serotonina y dopamina en el sistema nervioso central, y ejerció una influencia significativa sobre el conocimiento de la neurobiología de aquellos trastornos y la investigación acerca de los fármacos antidepresivos, que, en su mayoría, mantienen su plena vigencia farmacoterapéutica, pese a presentar algunas limitaciones importantes. De ellas, las dos más relevantes son un porcentaje de remisión relativamente bajo (60%) y una tardía expresión (semanas) de la respuesta terapéutica buscada. Ello conlleva una clara necesidad de investigar y desarrollar nuevos medicamentos antidepresivos. En este sentido, las sinapsis excitatorias que utilizan al ácido glutámico (GLU) como neurotransmisor, desempeñan un papel crítico en la patofisiología de numerosas afecciones psiquiátricas, incluidas las depresiones, han surgido como una diana promisoría para la identificación de nuevos medicamentos antidepresivos. Así, una única dosis (iv) subanestésica de ketamina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA para el GLU, produce rápidos (2 h), consistentes y duraderos (1 a 2 semanas) efectos antidepresivos en pacientes afectados de depresión mayor fármaco-resistente o de depresión bipolar. Ello ha estimulado la búsqueda de nuevos mecanismos intracelulares de señalización que posibilitarían el desencadenamiento de respuestas antidepresivas más rápidas, eficaces y seguras.

Palabras Clave: Hipótesis monoaminérgica, trastornos de los estados de ánimo, glutamato.

THE GLUTAMATERGIC SYSTEM AS A NEW TARGET FOR MORE EFFICACEOUS ANTIDEPRESSANTS

SUMMARY

The monoamine hypothesis of mood disorders (major depression and bipolar depression) postulates that symptoms originated from underactivity of monoamines, such as noradrenaline, serotonin and dopamine, in the brain. Since its first conceptualization, this hypothesis largely influenced the development of novel antidepressant drugs, which until today are used to treat major depression. However, these drugs have significant limitations, including low remission rates (60 %) and a delayed response (several weeks). As a consequence, the need for more efficacious and rapid acting antidepressants is widely recognized. Recent growing evidence suggests that glutamatergic neurotransmission, the major excitatory system in the brain, play a critical role in the pathophysiology of several neuropsychiatric disorders, including major and bipolar depression. The glutamate system has received much attention in recent years as a new way for developing novel antidepressant drugs. Thus, a single subanesthetic infusion of the noncompetitive glutamate receptor antagonist NMDA, ketamine, has been shown to have rapid (2 h), potent and relatively long-term effect (1-2 weeks) antidepressant effects in treatment-resistant major depression and bipolar depression. The ketamine research offers a new vista into the neurobiology of depression, and the possibility that future medications with glutamate-modulating activity could be more useful than the present available antidepressants.

KEY WORDS: glutamate, monoamine hypothesis, mood disorders.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que en el mundo el número de individuos afectados por trastornos de los estados de ánimo (depresión mayor o unipolar, TDM, y depresión bipolar, TDB) es de aproximadamente 350 millones; es posible que las depresiones se conviertan para el año 2030 en una de las tres causas principales de enfermedad, siendo las otras dos el virus del SIDA y las isquemias cardíacas (Mathers & Loncar, 2006).

A mediados de la década de 1950, se inicia de manera racional la farmacoterapia de los trastornos depresivos con el empleo de la imipramina, el primer antidepressivo (ADP) tricíclico y de la iproniazida, el primer inhibidor no selectivo de la monoamino oxidasa (Hillhouse & Porter, 2015; López-Muñoz *et al.*, 2007). Ambas drogas, por distintos mecanismos, incrementan los niveles intrasinápticos de las aminas biógenas noradrenalina (NA), serotonina (5HT) y dopamina (DA), dando un sustento neuroquímico a la hipótesis monoaminérgica de los trastornos de los estados de ánimo, la cual sostenía que estos trastornos podrían ser causados por déficits cerebrales y funcionales, o desbalances, de las aminas citadas (López-Muñoz & Alamo, 2009). Con el paso de las décadas, este enfoque neurobiológico, que aportó numerosos fármacos ADP (**Tabla 1**) (Ciraulo *et al.*, 2011; Penn & Tracy, 2012), muchos de ellos vigentes, fue reformulándose a la par de los conocimientos acerca de las vías de señalización intra y extracelulares, de la regulación de la actividad sináptica y de los componentes genéticos y epigenéticos que se vinculan con aquellos trastornos (Racagni & Popoli, 2008).

Grupo farmacológico	Fármacos
Antidepresivos tricíclicos: inhiben la recaptación neuronal de NA, 5-HT y en menor grado la de DA	imipramina, clorimipramina, desmetilimipramina, nortriptilina, maprotelina, amoxapina, doxepina, etc.
Inhibidores irreversibles y no selectivos de la monoamino oxidasa (MAO)	fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazida
Inhibidores reversibles y selectivos de la MAO A (IRMAs).	moclobemida
Inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de 5-HT (ISRS)	fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxetina, citalopram, escitalopram.
Inhibidores selectivos de la recaptación neuronal de NA (ISRN).	reboxetina
Inhibidores de la recaptación neuronal de DA (y NA)	bupropión
Inhibidores duales de la recaptación neuronal de 5-HT y NA (IRSN)	venlafaxina, duloxetina
Antagonistas de receptores para la 5-HT e inhibidores simultáneos de su recaptación neuronal (ASIR)	trazodona, nefazodona
Otros ADP con acciones multimodales	mirtazapina, vortioxetina, vilazodona).
Otros ADP: agonista de los receptores MT1 y MT2 para la melatonina y antagonista de receptores (5-HT _{2C}) para la 5-HT	agomelatina
Otros ADP: incrementan el recambio de 5-HT a nivel sináptico y modulan la actividad del sistema glutamatérgico.	tianeptina

Tabla 1. Principales Grupos Farmacológicos Con Actividad Antidepresiva.

REFORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS MONOAMINÉRGICA DE LOS TRASTORNOS DE LOS ESTADOS DE ÁNIMO

La presente y actualizada hipótesis monoaminérgica de la depresión, se expresa como “hipótesis de la neuroplasticidad” (Racagni & Popoli, 2008), entendiéndose por neuroplasticidad al complejo conjunto de procesos a través de los cuales el sistema nervioso detecta, se adapta y responde a estímulos internos y externos de distinta naturaleza. En este contexto, la administración crónica de los antidepresivos induciría cambios en la plasticidad sináptica y la resiliencia celular. Las manifestaciones celulares/moleculares de la neuroplasticidad en el cerebro adulto incluyen a las modificaciones de la expresión génica (activación de cascadas de señalización y de factores de transcripción, activación génica y cambios epigenéticos), así como a las modificaciones de la plasticidad sináptica (sinaptogénesis, crecimiento neurítico, remodelación sináptica y potenciación/depresión sináptica de largo/corto plazo) y a la neurogénesis.

DEPRESIÓN, ANTIDEPRESIVOS Y NECESIDAD DE ANTIDEPRESIVOS MÁS SEGUROS Y EFICACES

El conocimiento de la neurobiología de los trastornos depresivos ha avanzado de manera significativa (Hamilton *et al.*, 2013; Krishnan & Nestler, 2008; Palazidou, 2012), aunque permanecen numerosas cuestiones sin resolver que, de algún modo, se reflejan en la eficacia y seguridad de los medicamentos antidepresivos disponibles. Nos encontramos frente a trastornos multigénicos, de reducida heredabilidad (depresión mayor) y heterogéneos con relación a los factores precipitantes, que incluyen a las situaciones de estrés como uno de los principales (Hammen, 2005). Por otra parte, el diagnóstico de los síndromes depresivos es fundamentalmente de naturaleza clínica y se basa en un ordenamiento de síntomas (APA, 2013), más que en la neurobiología, la epidemiología, la genética o en las respuestas a los tratamientos instalados. Además se carece de biomarcadores fiables que colaboren con el diagnóstico de la enfermedad y que permitan anticipar las respuestas clínicas a un determinado tratamiento antidepresivo (Labermaier *et al.*, 2013). La traslación de los resultados preclínicos provenientes de “modelos animales de depresión”, no es satisfactoria y en muchos casos resulta también difícil validar correctamente a las dianas farmacológicas sobre las que podría actuar una

nueva molécula con probable actividad antidepresiva (Krishnan & Nestler, 2011; Markou *et al.*, 2009; Sams-Dodd, 2005). Todo ello conspira contra la búsqueda y el hallazgo de nuevos ATD que reduzcan la disociación temporal que existe entre el inicio de un determinado tratamiento y la expresión de la respuesta clínica deseada, además de reducir los porcentajes de remisión y de incrementar la tolerancia y resistencia al tratamiento, facilitando las recaídas (Fava & Offidani, 2011; Levinstein & Samuels, 2014). Se considera de primordial importancia acelerar el inicio de la respuesta terapéutica de los ADP, no sólo para el beneficio general de la salud de los pacientes afectados, sino también porque un porcentaje importante de ellos manifiestan ideaciones suicidas (APA, 2013). Debe tenerse en cuenta que la respuesta antidepresiva y los efectos colaterales e indeseables de los ADP, se hallan influenciados por la edad de los pacientes, lo cual puede obligar a disponer de ADP destinados a grupos etarios particulares (Wiese, 2011) y que todos los ADP de uso corriente presentan efectos indeseables, y aun tóxicos (Ciraulo *et al.*, 2011). En conjunto, lo expuesto parecería justificar, desde un punto de vista farmacoterapéutico, la necesidad de desarrollar ATD más eficaces y seguros a través de la exploración de nuevos mecanismos neurobiológicos. Uno de ellos parecería involucrar a las sinapsis que utilizan al GLU como neurotransmisor (Hashimoto, 2009; Hillhouse & Porter, 2015; Niciu *et al.*, 2012, 2014; Skolnick *et al.*, 2009).

EL ÁCIDO GLUTÁMICO Y LOS TRASTORNOS DEPRESIVOS.

El aminoácido ácido glutámico (GLU) es el principal y más abundante neurotransmisor presente en las sinapsis excitatorias centrales (Fonnum, 1984), las cuales, desde un punto de vista estructural y funcional, son “sinapsis tripartitas”, ya que en ellas son relevantes no sólo los elementos nerviosos pre- y postsinápticos, sino también los astrocitos de la neuroglia (Figura 1) (Araque *et al.*, 1999). El GLU es depurado desde el espacio sináptico por medio de los transportadores de alta afinidad para los aminoácidos excitatorios (EAATs), localizados en las neuronas (EAAT3 /4) y las células gliales (EAAT1 /2); estos transportadores son esenciales para evitar la acumulación del GLU y el consecuente desarrollo de fenómenos de excitotoxicidad.. En los astrocitos el GLU es convertido en glutamina (Gln), la cual, a nivel neuronal, es reconvertida en GLU (Niciu *et al.*, 2012). Por otra parte, las concentraciones sinápticas del neurotransmisor son moduladas mediante un intercambio con cisteína (extracelular) y el GLU (intracelular) (Bridges *et al.*, 2012).

Los receptores con los cuales interactúa el GLU pertenecen a dos clases principales: ionotrópicos (iRGLU), canales iónicos multiméricos no específicos (Na^+ , K^+ , Ca^{++}) activados por ligandos (Traynellis *et al.*, 2010) y receptores metabotrópicos (mRGLU), asociados a proteínas G y sus respectivos sistemas de segundos mensajeros (Alexander *et al.*, 2013). En base a la selectividad que muestran los iRGLU por distintos agonistas, convencionalmente se los designa como receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) o KA (ácido kaínico). Los RNMDA presentan la mayor afinidad por el GLU; son complejos tetraméricos formados a partir de tres familias de subunidades denominadas GluRN1, de la cual existen ocho variantes isomorfas derivadas del procesamiento alternativo de los productos de un único gen, GluNR2, cuatro variantes (A-D) provenientes de cuatro genes diferentes y GluRN3, dos variantes provenientes de dos genes diferentes. La subunidad GluRN1 contiene un sitio de unión para los coagonistas glicina (Gly) o D-serina (D-Ser), mientras que los agonistas GLU, ácido aspártico y NMDA, se unen a la subunidad GluRN2; ambas subunidades son de presencia obligada para la expresión funcional de los RNMDA, en los cuales, además, existen sitios de unión para poliaminas (espermina y espermidina) y cationes (Mg^{++} , Zn^{++} e H^+), que modulan la probabilidad de apertura del canal iónico. El Mg^{++} extracelular actúa como bloqueante voltaje dependiente de dicho canal (Traynellis *et al.*, 2010). Los mRGLU son agrupados en función de sus similitudes

estructurales y funcionales en tres categorías: tipo I (mGluR1/5), tipo II (mGluR2/3) y tipo III (mGluR4/6/7/8) (Alexander *et al.*, 2013).

Todos los elementos celulares/moleculares que se encuentran presente en la sinapsis esquematizada en la Figura 1, podrían ser dianas para la búsqueda y el desarrollo de nuevos ADP, en particular los distintos sitios de ligamiento para agonistas/antagonistas/moduladores que se hallan a nivel del RNMDA, además de facilitadores de la recaptación del GLU y moduladores de los mRGLU, entre otras opciones (Hillhouse & Porter, 2015., Niciu *et al.*, 2014).

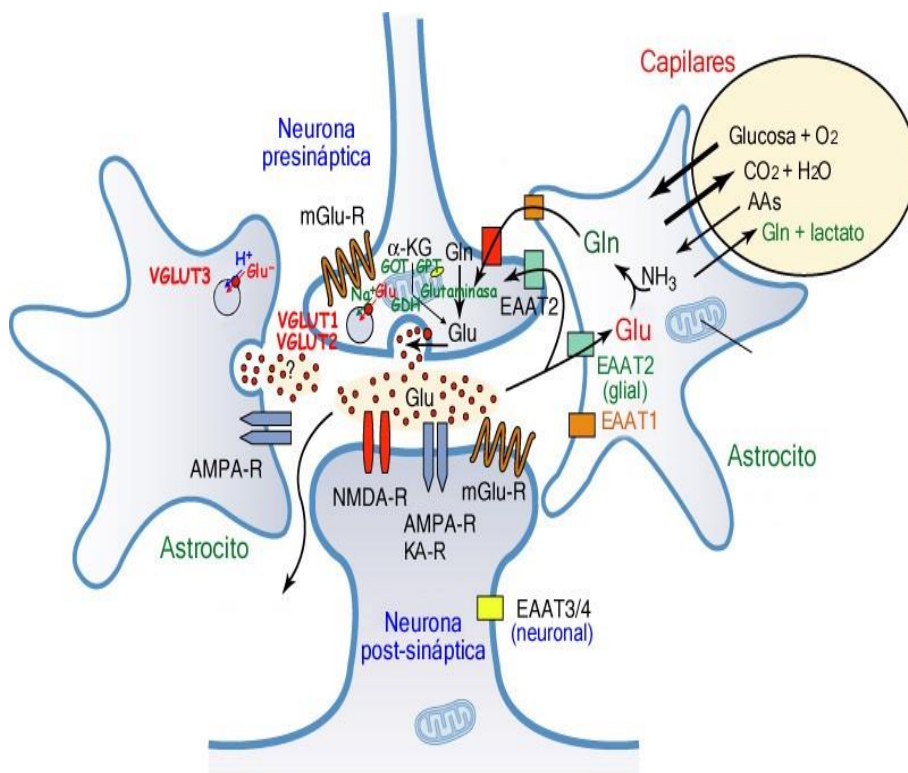


Figura 1. Esquema simplificado de una sinapsis tripartita para el GLU (<http://pendientedemigracion.ucm.es/info/biomol2/g4/src/imagen5/jpg>)

Desde su reconocimiento como un neurotransmisor (Fonnum, 1984), el GLU ha sido implicado en diversas patofisiologías cerebrales, las cuales incluyen las adicciones a las drogas de abuso (Gass & Foster Olive., 2008), la esquizofrenia (Javitt, 2012), los trastornos depresivos (Hashimoto, 2009) y otras más (Tsapakis & Travis., 2002).

La D-cicloserina (DC) es un antibiótico de amplio espectro utilizado como droga de segunda línea para el tratamiento de pacientes afectados de tuberculosis, la cual puede acompañarse de alteraciones de sus estados de ánimo, apetito e insomnio, que mejoran ante la administración de la DC (Crane,1961). Esta es la primera observación clínica acerca de un vínculo entre el GLU y un efecto farmacológico antidepresivo, ya que la DC hoy es sabido que es un agonista parcial del sitio de ligamiento de la GLY al RNMDA (Niciu *et al.*, 2012); estudios posteriores mucho más elaborados no confirmaron su efectividad clínica (Hillhouse & Porter., 2015). Se les atribuye a Trullas y Skolnick (1990) (ver Skolnick *et al.*, 2009), el haber aportado las primeras evidencias preclínicas de las acciones antidepresivas-símiles de un conjunto de drogas capaces de interactuar con el RNMDA (bloqueantes del canal, antagonistas competitivos, agonistas parciales del sitio para la GLY), todas las cuales se se comportaron de manera similar a lo observado con un ADP clásico (imipramina) testigo.

Esos resultados fueron replicados con el empleo de ensayos preclínicos más seguros y eficaces, los que también evidenciaron que algunas de aquellas sustancias, por ejemplo el derivado del ácido kinurénico, ACPC, un agonista parcial del sitio para la GLY, desarrollaban efectos antidepresivos de inicio más rápido con relación a los ADP monoaminérgicos, anticipando la irrupción de la ketamina en la farmacología de los tratamientos antidepresivos (Skolnick *et al.*, 2009).

LA KETAMINA: UN ANESTÉSICO GENERAL Y POTENCIAL DROGA DE ABUSO CON PROPIEDADES ANTIDEPRESIVAS

La ketamina (K) (RS-2,2-Clorofenil-2-metilaminociclohexanona), es un anestésico general del tipo disociativo (Domino, 2010) aprobado, con ciertas restricciones, para su empleo en medicina humana y veterinaria (Mion & Villeveille, 2013) y que permite conservar los reflejos faríngeos y una adecuada estimulación cardíaca y respiratoria cuando es administrada por vía iv (1-3 mg/kg). Como derivado de la droga de abuso fenciclidina (“polvo del angel”), conserva capacidad adictiva (“K Especial”, “Vitamina KK”) (Schifano *et al.*, 2015). La administración iv la transfiere rápidamente hacia el SNC; otras vías utilizadas con distintos propósitos son la oral (BD 20 %), im (BD 90 %), intranasal (BD 50 %), intrarectal (BD 25 %) e intratecal/epidural. Estas dos últimas se asocian con una mayor frecuencia de episodios de ansiedad, alteraciones de las percepciones visuales y auditivas, de la imagen corporal, sensación de flotar, alucinaciones, delirios, etc., observables durante la inducción de la anestesia o al emerger de ella; estos efectos fueron descritos en detalle por Domino (2010) quien introdujo la denominación de anestésicos disociativos para este tipo de sustancias.

La K interactúa con diversos sistemas neuronales y canales iónicos, aunque su diana farmacológica esencial es el RNMDA. Se han descrito efectos de la K a nivel del sistema noradrenérgico, donde parecería inhibir la captación neuronal de NA; del sistema colinérgico, al cual inhibe a través de una interacción con los receptores muscarínicos para la acetilcolina; del sistema gabaérgico, potenciando sus acciones neuronales inhibitorias. Asimismo, interactúa con los receptores opioides mu, delta y kappa y facilita la producción de óxido nítrico, lo cual contribuiría a sus acciones analgésicas periféricas. Por último, podría afectar a los canales de Na⁺, K⁺ y L-Ca⁺⁺ (Mion & Villeveille, 2010).

Las evidencias provenientes de diversos orígenes (niveles plasmáticos y cefalorraquídeos de GLU y Gln, imágenes cerebrales, análisis de tejido cerebral *post mortem*, etc.) señalan que los pacientes que sufren de TDM presentan alteraciones funcionales del sistema glutamatérgico, que incluyen la expresión de las subunidades GluRN1 y 2 del RNMDA (Hillhouse & Porter, 2015). Con anterioridad ya había sido demostrado que los ADP tricíclicos, al igual que el Zn⁺⁺, podían comportarse como antagonistas no competitivos del RNMDA (Reynolds & Miller, 1988) y que la administración repetida de varios de ellos (y del electrochoque) regulaban la expresión y las funciones del RNMDA, lo cual sugería que este receptor sería parte de una vía final común involucrada en los trastornos depresivos y podría convertirse en una diana para nuevas drogas ADP (Duman, 2014).

En el año 2000, el antagonista no competitivo del RNMDA, ketamina (Niciu *et al.*, 2012), fue utilizado por primera vez como “prueba de un concepto” en un estudio (aleatorizado, doble ciego, placebo no activo) en pacientes afectados de depresión mayor (Berman *et al.*, 2000). Éstos recibieron una única dosis subanestésica de K (0.5 mg/kg, perfusión iv durante 40 min) y sus efectos antidepresivos fueron estimados mediante la Escala de Hamilton y el Inventario Beck. La dosis de K estuvo muy por debajo de la anestésica (1.0-4.5 mg/kg, iv) y produjo una respuesta antidepresiva en el término de 4 horas que se mantuvo al menos 72 horas. El componente psicomimético de la K se manifestó antes de la expresión de sus efectos antidepresivos y

subsistió durante 80-120 min, presumiblemente debido al rápido metabolismo de la droga (Naughton *et al.*, 2014). Los resultados esenciales del trabajo de Berman *et al.* (2000), fueron corroborados y ampliados en estudios abiertos e informes de casos, que incluyeron placebos activos (midazolam) y fueron extendidos a pacientes con TDM resistentes a otros tratamientos, o depresivos bipolares (Abdallah *et al.*, 2015; Hillhouse & Porter, 2015; Murrough *et al.*, 2013; Naughton *et al.*, 2014; Niciu *et al.*, 2014).

MECANISMO (S) DE ACCIÓN DE LA KETAMINA COMO ANTIDEPRESIVO

La K se comporta como un antagonista no competitivo del RNMDA al unirse al sitio PCP (fenciclidina) situado en el interior del canal iónico, previniendo el típico influjo de Ca^{++} que tiene lugar como consecuencia de la interacción del GLU y la Gly con sus sitios específicos en el receptor. El bloqueo es voltaje y actividad dependiente, lo cual implica que requiere de la activación previa del RNMDA, es relativamente lento y progresa cuando la probabilidad de apertura del canal aumenta (Paoletti & Neyton, 2007). El efecto antagonista de la K sobre el RNMDA es tan sólo el primer paso de una compleja secuencia de eventos que finalizarán con la expresión conductual de sus efectos antidepresivos (Abdallah *et al.*, 2015). Esa secuencia involucra un rápido aumento de la liberación de GLU que conlleva un incremento regional de la actividad de redes excitatorias y, en última instancia, marcados cambios de la plasticidad y de las conectividades sinápticas (Citri & Malenka, 2008), las cuales pueden estar morfológica y funcionalmente alteradas en los estados depresivos (Duman & Aghajanian, 2012; Duman, 2014; Racagni & Popoli, 2008) y en las situaciones de estrés prolongadas (Popoli *et al.*, 2012). Estas alteraciones serían particularmente relevantes en las regiones cerebrales (corteza prefrontal, hipocampo, amígdala y ganglios de la base) que conforman el llamado “circuito de la depresión” (Krishnan & Nestler, 2008.; Palazidou, 2012). A partir de la administración iv de K se pondrían en marcha tres eventos (**Figura 2**) (Iadarola *et al.*, 2015): a) una **desinhibición presináptica de neuronas glutamatérgicas**, con un concomitante incremento significativo de la liberación de GLU, b) un aumento de la activación de los RAMPAs (post-sinápticos) para el GLU, combinado con un bloqueo de los RNMDA extrasinápticos (para evitar una sobreestimulación) y c) una activación de vías de señalización (post-sinápticas) vinculadas con fenómenos de neuroplasticidad, sinaptogénesis y fortalecimiento de la actividad sináptica. Estas vías de señalización involucran al factor de crecimiento nervioso derivado del cerebro (BDNF), cuya liberación es facilitada a través de la inhibición de algunos factores de elongación eucariotas (eEF2), y a la proteína mTOR (diana de la rapamicina en las células mamíferas) (Iadarola *et al.*, 2015). El BDNF es requerido para el desarrollo neuronal temprano y la supervivencia y la funcionalidad de las neuronas en el cerebro temprano y la supervivencia y la funcionalidad de las neuronas en el cerebro adulto, mientras que la proteína mTOR (complejo de proteínas-kinasas) desempeña un papel relevante en la síntesis de proteínas sinápticas (Duman & Aghajanian, 2012).

La reducción de la actividad del BDNF o la inhibición de la señalización mediada por la mTOR, se visualiza como comportamientos depresivo-símiles en los modelos animales de depresión, mientras que su facilitación produce efectos antidepresivos. En los pacientes afectados de depresión puede verificarse una reducción de los niveles centrales y periféricos del BDNF. En el 25 % de la población humana se detecta el polimorfismo funcional Val66Met del BDNF; los portadores del alelo Met parecerían estar sujetos a mayores riesgos de depresión ante la exposición temprana a situaciones de estrés. En su conjunto, estas observaciones sugieren que los incrementos de las actividades del BDNF y de la proteína mTOR promueven

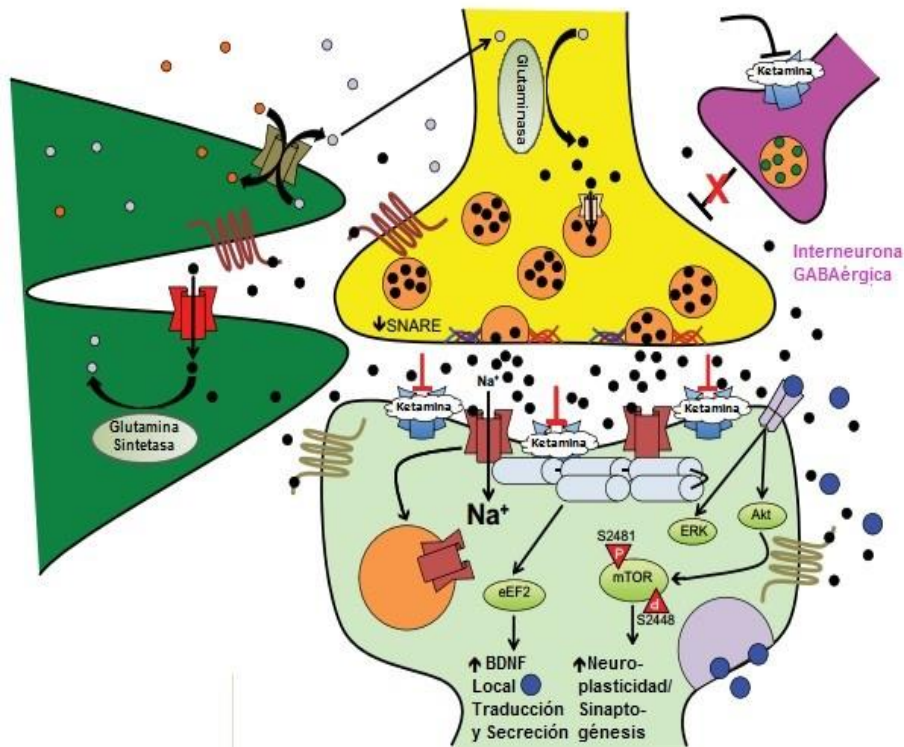


Figura 2. Probables mecanismos celulares a través de los cuales la K induce cambios neuroplásticos a nivel sináptico que conducen a la expresión de su rápida acción antidepresiva. Círculos negros: GLU, círculos azules: BDNF, círculos grises; Gln, canales azules: RNMDA, canales granates: RAMPA, canales rojos: transportadores gliales, canales oliva: transportador xC. Se indican también mGluR pre- y post-sinápticos y transportadores vesiculares para el GLU (compare con la Figura 1). Más detalles en el texto.

la sinaptogénesis (por ejemplo en la CPF) y revierten los cambios sinápticos, morfológicos y funcionales, asociados a las situaciones de estrés y los estados depresivos. Por lo tanto, el BDNF y la proteína mTOR son elementos críticos para el desarrollo de la actividad antidepresiva de la K y, eventualmente, de otros ADP que requieran del GLU para su funcionamiento (Abdallha *et al.*, 2015). Los ADP tradicionales pueden incrementar la sinaptogénesis, aunque sólo administrados crónicamente (Duman & Monteggia, 2006). En el borde superior derecho de la Figura 2 se representa una interneurona GABAérgica que expresa RNMDA sensibles a la K. La liberación de GABA desde esta interneurona ejerce una inhibición tónica a nivel de terminales presinápticos glutamatérgicos, la que es removida ante la presencia de K. Ello permite que se produzca una repentina liberación de GLU y una activación preferencial de RAMPA post-sinápticos (ya que los antagonistas de los RAMPA, previenen el efecto antidepresivo de la K) y la generación de corrientes excitatorias rápidas (Na^+ , Ca^{++}). Éstas estimularán a diversos segundos mensajeros/cascadas de señalización que conducirán a una inhibición de factores de elongación (eEF2K), lo cual facilita la translación del BDNF en las espinas dendríticas (células piramidales del hipocampo), su secreción e interacción con receptores específicos (TrkB), los cuales permitirán, a través de proteín-quinasas (Akt y ERK), activar a la proteína mTOR (Zunszain *et al.*, 2013). Por último, las acciones antidepresivas de la K requerirían de la inhibición de la enzima glucógeno sintasa kinasa-3 (GSK-3), miembro de una familia de serina/treonina kinasas, que también es inhibida por el Li^+ , medicamento esencial para el tratamiento del trastorno bipolar (TBP) (Martinowich *et al.*, 2013).

En modelos animales de depresión, el bloqueo farmacológico de los receptores mGlu2/3, que va acompañado de una liberación de GLU a nivel sináptico y de una activación de la proteína mTOR, conduce a una rápida acción antidepresiva, con características similares a las provocadas por la K (Abdallha *et al.*, 2015). Las interacciones que hasta aquí hemos resumido y que explicarían, al menos parcialmente, los efectos antidepresivos de la K, son aplicables a los producidos por la droga anticolinérgica escopolamina (Furey & Drevets, 2006), la que a través del bloqueo de receptores muscarínicos (RM1/3) para la acetilcolina, presentes en interneuronas GABAérgicas, los propios terminales presinápticos glutamatérgicos o interneuronas colinérgicas, facilitarían la liberación de GLU y la activación de la proteína mTOR (Voleti *et al.*, 2013).

ALCANCES Y LIMITACIONES DE LA KETAMINA COMO ADP

Numerosos estudios pre-clínicos y clínicos realizados en los últimos 15 años han corroborado los efectos antidepresivos de la K. Sin embargo, permanecen varios aspectos por resolver antes de que esta sustancia pueda ser autorizada para su empleo en la práctica clínica psiquiátrica fuera de ambientes hospitalarios o académicos que permitan un estricto control sobre su empleo. Así, es necesaria la identificación de biomarcadores para la identificación de pacientes susceptibles de ser tratados y del seguimiento del tratamiento instalado (Niciu *et al.*, 2014). Se analiza el posible reemplazo de la vía iv de administración por otra (s), sobre todo teniendo en cuenta que la eficacia de la K disminuye con el tiempo (1 a 2 semanas) y se debe recurrir a su administración repetida (Iadarola *et al.*, 2015). En este contexto debe tenerse en cuenta que el empleo de K combinado con otras drogas (riluzol, un facilitador de la liberación de GLU) o procedimientos (electrochoque) no parecería ser una alternativa útil para mejorar la respuesta antidepresiva (Iadarola *et al.*, 2015). Se carece de un conocimiento acabado de las relaciones dosis-respuesta para la K como ADP, tanto en estudios pre-clínicos, como clínicos, en los que se empleen placebos inactivos o activos, lo cual impide establecer con precisión una dosis eficaz y segura (ClinicalTrials.gov identifier NT01920555). Por último, los efectos tóxicos a largo plazo de la K en los seres humanos no son conocidos y también se ignora en qué medida el empleo como ADP podría influir sobre su capacidad adictiva (Niciu *et al.*, 2014).

CONCLUSIONES

Los ATD de uso corriente, a los que llamamos “monoaminérgicos” por sus orígenes, gozan de buena salud desde hace más de 50 años y no es lógico asumir que serán reemplazados de manera absoluta en los años venideros. En este contexto, la K ofrece una novedosa ventana hacia la neurobiología de la depresión y provee nuevos blancos terapéuticos para el logro de ADP más rápidos (Strong *et al.*, 2014) y, quizás, más seguros y eficaces, sin olvidar la necesidad siempre presente de asegurar, por razones económicas y de otra naturaleza, la disponibilidad y accesibilidad de esos medicamentos a la población que realmente los requieran. En este sentido, la llamada “inflación diagnóstica” debe ser tomada muy en cuenta (Frances, 2013, 2014).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdallah, C.G., G. Sanacora, R.S. Duman & J.H. Krystal (2015) Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu. Rev. Med.* **66**: 509-23.
- Alexander S.P.H., H.E. Benson, E. Faccenda, A.J. Pawson, J.J. Sharman, M. Spedding, *et al.* (2013) The Concise Guide to Pharmacology 2013/14: G Protein-Coupled Receptors. *Br. J. Pharmacol.* **170**: 1459-81.

- APA, American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), Fifth Edition.
- Araque, A., V. Parpura, R.P. Sanzgiri & P.G. Haydon (1999) Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci.* **22**: 208-14.
- Berman, R.M., A. Capiello, A. Anand, D.A. Oren, G.R. Heninger, D.S. Charney, *et al.* (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* **47**: 351-4.
- Bridges, R.J., N.R. Natale & S.A. Patel (2012) System xc⁻ cystine/glutamate antiporter: an update on molecular pharmacology and roles within the CNS. *Br. J. Pharmacol.* **165**: 10-34.
- Ciraulo, D.A., R.T. Shader. & J.J. Greenblatt (2011) Clinical pharmacology and therapeutics of antidepressants, in *Pharmacotherapy of Depression* (D.A. Ciraulo & R.I. Shader, eds.), Springer, Berlin, pp. 33-124.
- Citri, A. & R.C. Malenka (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology* **33**: 18-41.
- Crane, G.E. (1961) The psychotropic effects of cycloserine a new use for an antibiotic. *Compr. Psychiatry* **2**: 51-9.
- Domino E.F. (2010) Taming the ketamine tiger. *Anesthesiology* **113**: 678-86.
- Duman, R.S. & G. K. Aghajanian (2012) Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science* **338**: 68-72.
- Duman, R.S. & J.M. Monteggia (2006) A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry* **59**: 1116-27.
- Duman, R.S. (2014) Pathophysiology of depression and innovative treatments: remodeling glutamatergic synaptic connections. *Dialogues Clin. Neurosci.* **16**: 11-27.
- Fava, G.A., & E. Offidani (2011) The mechanisms of tolerance in antidepressant action. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **35**, 1593-602.
- Fonnum, F. (1984) Glutamate: A Neurotransmitter in Mammalian Brain. *J. Neurochem.* **42**: 1-14.
- Frances A (2014) "¿Qué es normal y qué no lo es?. En, ¿Somos Todos Enfermos Mentales?. Ariel, Buenos Aires, pp. 23-57.
- Frances, A. (2013) The past, present, and future of psychiatric diagnosis *World Psychiatry* **12**: 111-2.
- Furey, M.L. & W.C. Drevets (2006) Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arch. Gen. Psychiatry* **65**: 1121-9.
- Gass, J:T. & M.F. Olive (2008) Glutamatergic substrates of drug addiction and alcoholism. *Biochem. Pharmacol.* **75**: 218-65.
- Hamilton, J.P., M.C. Chen & I.H. Gotlib (2013) Neural systems approaches to understanding major depressive disorder: an intrinsic functional organization perspective. *Neurobiol. Dis.* **52**: 4-11.
- Hammen, C. (2005) Stress and depression. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **1**: 293-319.
- Hashimoto, K. (2009) Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res. Rev.* **61**: 105-23.
- Hillhouse, T.M. & J.H. Porter (2015) A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Clin. Psychopharmacol.* **23**: 1-11.
- Iadarola, N.D., M.J. Niciu, E.M. Richards, J.L. Vande Voort, E.D. Ballard, N.B. Lundin. *et al.* (2015) Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **6**: 97-114.
- Javitt, D.C. (2012) Twenty-five Years of Glutamate in Schizophrenia: Are We There Yet? *Schizophr. Bull.* **38**: 911-13.
- Krishnan, V. & E.J. Nestler (2011) Animal Models of Depression: Molecular Perspectives. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* **7**: 121-47.
- Krishnan, V. & E.J. Nestler (2008) The molecular neurobiology of depression. *Nature* **455**: 894-902.
- Labermaier, C., M. Masana. & M.B. Muller (2013) Biomarkers Predicting Antidepressant Treatment Response: How Can We Advance the Field? *Dis. Markers* **35**: 23-31.
- Levinstein, M.R. & B.A. Samuels (2014) Mechanisms underlying the antidepressant response and treatment resistance. *Front. Behav. Neurosci.* Vol. **8**, Art. 208.
- López-Muñoz, F. & C. Alamo (2009) Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr. Pharm. Design* **15**:1563-86.

- López-Muñoz, F., C. Alamo, G. Junckel & H.J. Assion (2007) Half a Century of Antidepressant Drugs On the Clinical Introduction of Monoamine Oxidase Inhibitors, Tricyclics, and Tetracyclics. Part I: Monoamine Oxidase Inhibitors. *J. Clin. Psychopharmacol.* 27: 555-9.
- Markou, A., C. Chiamulera, M.A. Geyer, M. Tricklebank & T. Steckler (2009) Removing obstacles in neuroscience drug discovery: the future path for animal models. *Neuropsychopharmacol.* 34: 74-89.
- Martinowich, K., D.U. Jimenez, C.A. Zarate Jr & H.K. Mangi (2013) Rapid antidepressant effects: moving right along. *Mol. Psychiatry* 18: 856-63.
- Mathers, C.D. & D., Loncar (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 3(11): e442.
- Mion, G. & T. Villeveille. (2013) Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci. Ther.* 19: 370-80.
- Murrough, J.W., D.V. Iosifescu, L.C. Chang, R.K. Al Jurdi, C.E. Green & A.M. Perez, *et al.* (2013) Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: A two-site randomized control trial *Am. J. Psychiatry* 170: 1134-42. *J. Psychiatry* 170: 1134-42.
- Naughton, M., G. Clarke, O O'Leary, J.F. Cryan. & T.G. Dinan (2014) A review of ketamine in affective disorders: current evidence of clinical efficacy, limitations of use and pre-clinical evidence on proposed mechanisms of action. *J. Affect. Disor.* 156: 24-35.
- Niciu, M.J., B. Kelmendi & G. Sanacora (2012) Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 100: 656-64.
- Niciu, M.J., D.I. Ionescu, E.M. Richards & C.A. Zarate Jr.(2014) Glutamate and its receptors in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *J. Neural Transm.* 121: 907-24.
- Palazidou, E (2012) The neurobiology of depression. *Br. Med. Bull.* 101: 127-45.
- Paoletti, P. & J. Neyton (2007) NMDA receptor subunits: function and pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 7: 39-47.
- Penn E. & D.K. Tracy (2012) The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2: 179-88.
- Popoli, M., Z.Yan, B.S. McEwen & G. Sanacora (2012) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat. Rev. Neurosci.* 13: 22-37.
- Racagni G. & M.M. Popoli (2008) Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin. Neurosci.* 10: 385-400.
- Reynolds, J. & R.J. Miller (1988) Tricyclic antidepressants block N-methyl-D-aspartate receptors: similarities to the action of zinc. *Br. J. Pharmacol.* 95: 95-102.
- Sams-Dodd, F. (2005) Target-based drug discovery: is something wrong? *Drug Discov. Today* 10: 139-47.
- Schifano, F., L. Orsolini, G.D. Papanti & J.M. Corkery (2015) Nuevas sustancias psicoactivas de interés para la psiquiatría. *World Psychiat.* (Ed. Esp.) 13: 15-20.
- Skolnick, P., P. Popick & R. Trullas (2009) Glutamate-based antidepressants: 20 years on. *Trends Pharmacol. Sci.* 30: 563-9.
- Strong, K., Y. Jing, A.R. Prosser, S.F. Traynellis & D.C. Liotta (2014) NMDA receptor modulators: an updated patent review (2013-2014). *Expert Opin. Ther. Pat.* 24: 1349-66.
- Traynellis S.F., L.P. Wollmut, C.J. McBain, F.S. Menniti, K.M. Vance, K.K. Ogden, *et al.* (2010) Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol. Rev.* 62: 405-96.
- Tsapakis, E.M. & M.J. Travis (2002) Glutamate and psychiatric disorders. *Adv. Psychiat. Treat.* 8: 189-97.
- Voleti, B., A. Navarria, R. Liu, M. Banars, N. Li, R. Terwilliger, *et al.* (2013) Scopolamine rapidly increases mammalian target of rapamycin complex 1 signaling, synaptogenesis, and antidepressant behavioral responses. *Biol. Psychiatry* 74: 742-9.
- Wiese B.S. (2011) Geriatric depression: the use of antidepressants in the elderly. *BC Med. J.* 53: 341-7.
- Zunszain P.A., M.A. Horowitz, A. Cattaneo, M.M. Lupi & C.M. Pariante (2015) Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties. *Mol. Psychiatry* 18: 1236-41.